

Trockenpulverinhalation bei Mukoviszidose

Dry Powder Inhalers in Cystic Fibrosis

Autor

G. Steinkamp

eingereicht 21.12.2013
akzeptiert nach Revision
18.2.2014

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1365321>
Online-Publikation: 24.3.2014
Pneumologie 2014; 68: 378–385
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.
Gratiana Steinkamp
Medizinisch-wissenschaftliches
Publizieren
Reutzstraße 1
19055 Schwerin
steinkamp@med-wiss.com
www.med-wiss.com

Zusammenfassung



Die inhalative Anwendung von Medikamenten hat für die Dauertherapie bei Mukoviszidose von jeher einen großen Stellenwert. Dabei war die Feuchtinhalation die klassische Applikationsform. Das zähe Bronchialsekret soll durch gelöste lungengängige Partikel gelockert werden, sodass die Atemwege mit Husten oder mit Physiotherapie leichter gereinigt werden können. Die erforderlichen hohen Dosierungen der pseudomonaswirksamen inhalativen Antibiotika konnten früher nur mittels Feuchtverneblung von Lösungen erreicht werden. Seit wenigen Jahren sind inhalative Präparate in Pulverform speziell für Mukoviszidose verfügbar. Die neu entwickelten Arzneimittel und Inhalatoren unterscheiden sich deutlich von den herkömmlichen Pulverpräparaten zur Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen. Zwei inhalative Antibiotika in Pulverform, Tobramycin und Colistin, sowie das osmotisch wirksame und schleimlösende Mannitol werden in diesem Artikel vorgestellt. Präsentiert werden technologische Aspekte, Studiendaten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie die praktische Anwendung dieser neuen Arzneimittel.

Einleitung



Die Verneblung von Medikamenten gehört bei Mukoviszidose zum Therapiestandard. Die Befeuchtung der intrathorakalen Atemwege durch respirable Partikel von Medikamentenlösungen macht es leichter, den zähen Bronchialschleim zu lockern. Flüssigeres Sekret lässt sich leichter abhusten bzw. mit geeigneten Techniken der Atemphysiotherapie herausbringen. Auch die erforderlichen hohen Dosierungen bei den zur Behandlung der chronischen Lungeninfektion eingesetzten Antibiotika konnten früher nur mittels Feuchtverneblung von Lösungen erreicht werden. Arzneimittel zur Feuchtinhalation sind beispiels-

Abstract



Inhaled medications play an important role in the daily treatment of patients with cystic fibrosis (CF). The classic route of administration was nebulisation via jet nebulisers. Respiratory delivery of fluid particles should loosen the viscid respiratory secretions, making airway clearance via cough or physiotherapy more efficient. Until recently, only jet nebulisers allowed to administer high doses of aerosolised antipseudomonal antibiotics. Powder inhalers for the treatment of cystic fibrosis have recently been made available. The newly developed powders and inhalers differ considerably from conventional dry powder inhalers used for the treatment of chronic obstructive airway disease. The present article will review two inhaled antibiotics, i.e. tobramycin and colistin, and the hyperosmotic agent mannitol, which increases the hydration of the airways. Topics are particle engineering, efficacy and tolerability results from clinical trials, as well as functional and practical aspects related to these new drugs.

weise hypertone Kochsalzlösung, Dornase alfa, Bronchodilatoren oder inhalative Antibiotika mit den Wirkstoffen Tobramycin, Colistin oder Aztreonam.

Seit wenigen Jahren sind inhalative Präparate in Pulverform speziell für Mukoviszidose verfügbar. Sie beseitigen Nachteile der Feuchtinhalation, wie geringe pulmonale Deposition, umständliche Handhabung und aufwändige Reinigung. Die Technologien zur Herstellung der neuen Präparate unterscheiden sich stark von denen herkömmlicher Pulverinhalatoren zur Therapie chronisch obstruktiver Atemwegserkrankungen.

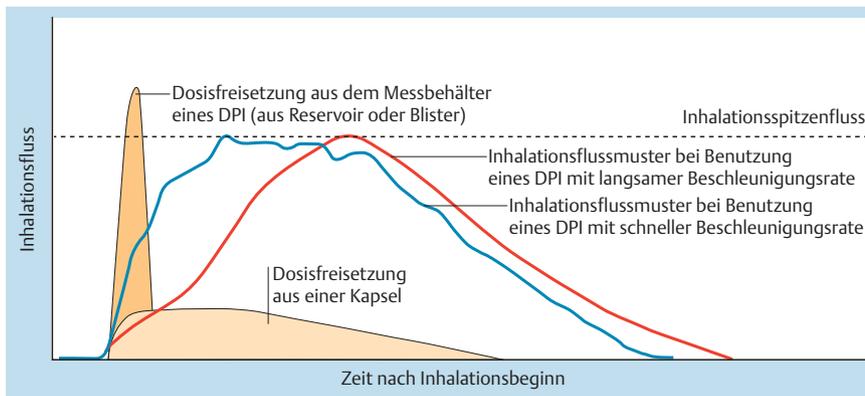


Abb. 1 Inspiratorische Flussmuster bei Trockenpulverinhalation [1].

In der folgenden Übersicht werden drei neue Präparate und ihre Besonderheiten vorgestellt. Neben Ergebnissen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Arzneimittel geht es auch um praktische Aspekte der Anwendung.

Trockenpulverinhalatoren

Trockenpulverinhalatoren (dry powder inhaler, DPI) haben seit Jahrzehnten einen festen Platz in der Therapie obstruktiver Atemwegserkrankungen. Man unterscheidet drei Typen, je nachdem, wie das Medikament im Inhalator (Device) verwendet wird [1]. Reservoirbasierte Pulverinhalatoren wie der Turbohaler® enthalten einen größeren Medikamentenvorrat, der für einige Wochen Therapie ausreicht. Bei jeder Inhalation wird daraus mithilfe des Atemstroms eine Einzeldosis abgeschieden. Kapselbasierte Inhalatoren setzen Einzeldosen von Medikamenten frei. Diese werden entweder als einzelne Kapsel in den Inhalator eingefüllt (zum Beispiel Aerolizer®), oder sie befinden sich in einem Blisterstreifen, aus dem die Einzeldosen nacheinander von Anwendung zu Anwendung freigegeben werden (zum Beispiel Diskus®).

Voraussetzungen und Einflussfaktoren

Für die Anwendung von Pulverinhalatoren gelten bestimmte physikalische und physiologische Voraussetzungen. Der innere Widerstand des Gerätes hat Einfluss darauf, welchen inspiratorischen Fluss der Patient aufwenden muss, um genügend Partikel zu inhalieren. Bei Devices mit höherem Widerstand wie dem Turbohaler oder dem Diskus sind dazu inspiratorische Spitzenflüsse von etwa 60 l/min optimal. Junge Kinder oder Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion sind jedoch häufig nicht in der Lage, diese Flüsse zu generieren [2].

Pulverinhalatoren unterscheiden sich auch danach, welche Atemmanöver erforderlich sind, um respirable Partikel zu generieren. Beim Inhalieren kann eine schnelle oder eine langsame Beschleunigungsrate erforderlich sein [1]. Wenn die Dosis aus einem Reservoir des DPI freigesetzt werden muss, sind sofort nach Beginn der Inhalation hohe Inhalationsflüsse erforderlich (schnelle Beschleunigungsrate). Der Patient muss kräftig und schnell einatmen. Atmet er zu schwach ein, steigt der Inhalationsfluss zu langsam an, und es werden größere Mengen des Medikaments im Mund-Rachenraum anstatt in den Bronchien deponiert [3]. Bei Dosisfreisetzung aus einer Kapsel kann die Beschleunigungsrate dagegen geringer sein, und die Dosis wird über eine längere Zeit eingeatmet (• **Abb. 1**).

Feuchtinhalation von Antibiotika bei CF

Bei Patienten mit Mukoviszidose und chronischer Pseudomonasinfektion der Lunge hat sich die Langzeitinhalation mit Antibiotika seit vielen Jahren etabliert [4]. Die ersten speziell für die inhalative Anwendung zugelassenen Antibiotika wurden mithilfe von Düsenverneblern inhaliert. Dies dauert pro Anwendung etwa 15 bis 20 Minuten. Hinzu kommt der zeitliche Aufwand für die Reinigung und Wartung des Gerätes. Bei der Inhalation über einen Kompressionsvernebler werden die Atemwege durch die Inhalationslösung befeuchtet, und es kann bereits ein Teil der Atemphysiotherapie durchgeführt werden.

Die neueren Membranvernebler haben diverse Vorteile gegenüber den klassischen Kompressionsverneblern. „Vibrierendes-Netz-Geräte“ wie z. B. der PARI eFlow® sind kleiner, besser transportabel, leiser und vernebeln das Medikament in kürzerer Zeit als die konventionellen Kompressionsvernebler [5].

Pulverinhalation als Alternative

Als Alternative zur Vernebelung wurden speziell für Mukoviszidose Pulverinhalatoren zur inhalativen Applikation der Antibiotika Tobramycin und Colistin entwickelt. Seit 2012 ist außerdem Mannitol-Pulver als Schleimlöser zum Inhalieren verfügbar. Die Pulverinhalation hat diverse Vorteile gegenüber der Feuchtinhalation über Kompressions- oder Membranvernebler (• **Tab. 1**). Vor allem ist die Belastung des Patienten durch die Therapie geringer.

Tab. 1 Vorteile der Pulver- und der Feuchtinhalation.

Vorteile der Pulverinhalation	Vorteile der Feuchtinhalation
– geringe Belastung des Patienten durch die Therapie	– Befeuchtung der Atemwege beim Inhalieren
– kurze Inhalationszeit	– geringe Anforderungen an die Koordinationsfähigkeit des Patienten
– leises Inhalieren	– geringe Anforderungen an die Einatemtechnik
– weder Stromanschluss noch Batterien erforderlich	– geringer inspiratorischer Druck ausreichend
– in der Hosentasche zu verstauen	– geringer inspiratorischer Spitzenfluss ausreichend
– überall anzuwenden	– geringer Hustenreiz
– einfach zu reinigen	– Inhalation kann in die Physiotherapie integriert werden
– wartungsfrei	– auch für junge Kinder geeignet
– konsistente Dosierung	– auch bei stark eingeschränkter Lungenfunktion anwendbar
– effiziente pulmonale Deposition	
– keine zugesetzten Treibgase	
– kein Verlust des Medikaments in die Umgebung	
– keine Kontamination der Umgebung durch das Arzneimittel	

Um eine gute antimikrobielle Wirkung zu erzielen, sind relativ hohe Antibiotikadosen erforderlich. Die klassische Tobramycin-Inhalationslösung enthält pro Inhalation 300 mg Tobramycin und die Colistin-Lösung (1 Mio. IU) 80 mg Colistimethat-Natrium. In Milligramm sind diese Wirkstoffmengen mehr als hundertmal höher als die bei der Therapie des Asthmas oder der COPD üblichen Einzeldosen (z. B. 0,1 mg bei inhalativen Steroiden oder 0,05 mg bei Bronchodilatoren). Auch beim Mannitol-Pulver liegt die Einzeldosis von 40 mg um Größenordnungen höher als bei herkömmlichen Pulverpräparaten.

Einschränkungen bei konventionellen Trockenpulvern

Bei konventionellen Trockenpulvern ist die Größe der Einzeldosis begrenzt. Die klassische Herstellungsmethode beruht darauf, dass große Medikamentenkristalle solange vermahlen (mikronisiert) werden, bis lungengängige Partikel in einer Größe von 1 bis 5 µm entstehen. Die beim Vermahlen resultierenden Medikamententeilchen sind unterschiedlich groß und haben als Kristalle kantige, glatte Oberflächen. Zwischen benachbarten Partikeln bestehen starke elektrostatische Kräfte, sodass die Partikel dazu neigen, zusammenzuklumpen. Um dies zu verhindern, werden dem Arzneimittel Trägerpartikel hinzugefügt, meist Laktose [3]. Das Verhältnis zwischen Trägerpartikeln und Medikament beträgt bei klassischen Pulvern etwa 65 zu 1 Gewichtsanteile. Um die Medikamentenpartikel von der Trägersubstanz zu separieren, muss der Patient kräftig einatmen und einen ausreichenden Einatemfluss aufbauen. Dennoch gelangt bei der Inhalation nicht der gesamte Wirkstoff in die Lunge, sondern nur 10–30% des deklarierten Wertes. Damit liegt die maximale Lungendosis bei wenigen Milligramm pro Inhalation [6].

Neue Technologien zur Herstellung respirabler Partikel („engineered particles“)

Aufgrund technischer Gegebenheiten kommt nicht jeder Typ Inhaliergerät für jede zu applizierende Inhalationsdosis infrage. Weder herkömmliche Trockenpulverinhalatoren noch Dosieraerosole können Einzeldosen von mehr als 2 mg abgeben [7]. Um höhere Dosen inhalierbar zu machen, wurden daher neue Pulvertechnologien entwickelt.

Die PulmoSphere™ Technologie

PulmoSpheres sehen unter dem Mikroskop wie hohle, durchlöcherichte Kügelchen aus. Sie haben einen mittleren Massendurchmesser von 1,7 bis 2,7 µm, sind leicht und sehr gut lungengängig [1]. Mit dem Einatemstrom gelangen die PulmoSpheres tief in den Bronchialbaum hinein. Dazu reichen bereits geringere inspiratorische Flussraten aus. Anders als die kristallinen, mikronisierten Partikel neigen die porösen Bällchen nicht zum Aggregieren. Sie benötigen keine Laktose als Trägermaterial (Abb. 2).

PulmoSpheres für Tobramycin werden mit einem Sprühtrocknungsverfahren hergestellt [6]. Dabei entstehen hohle Kügelchen mit zahlreichen Poren. Diese Partikel bestehen zu mehr als 90% aus reinem Medikamentenwirkstoff ohne Trägermaterial. Der mediane geometrische Durchmesser beträgt 1,7–2,7 µm [6]. Aufgrund der leichten porösen Struktur ergeben sich gute aerodynamische Eigenschaften, die zu einer vergleichsweise guten Deposition auch in der Lungenperipherie führen [8].

Das Präparat TOBI Podhaler® wurde im Juli 2011 in Deutschland und Europa für Mukoviszidose-Patienten ab 6 Jahren zugelassen [9]. Indikation ist die chronische Infektion mit *Pseudomonas*

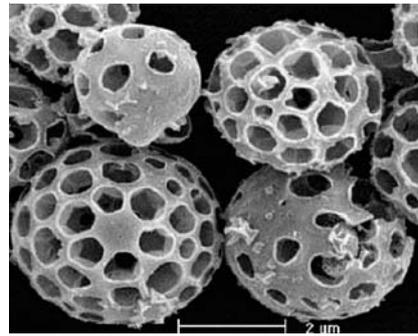


Abb. 2 PulmoSpheres sind homogene Partikel, in die Wirkstoffe gepackt wurden. Sie können exzellent intrapulmonal deponiert werden. Mit freundlicher Genehmigung der Novartis Pharma GmbH.



Abb. 3 Sprühgetrocknetes Mannitol. Mit freundlicher Genehmigung von Pharmaxis Pharmaceuticals Ltd, UK.

aeruginosa. Die Einzeldosis von 112 mg, also 4 Kapseln à 28 mg, entspricht bei Mukoviszidosepatienten der 300 mg Dosis der Inhalationslösung [10]. Der pulmonal deponierte Anteil von Tobramycin war bei Gesunden mit 34,2% rund dreimal höher als bei der Inhalationslösung, und die Variabilität zwischen den Versuchspersonen betrug nur 17% [8]. Die maximalen Sputumkonzentrationen von Tobramycin lagen mit rund 1000 µg pro Gramm Sputum bis zu 100fach höher als die bei *P. aeruginosa* normalerweise zu beobachtenden minimalen Hemmkonzentrationen [8]. Ein kleiner Teil des Antibiotikums wird resorbiert, und nach 80 mg Tobramycin-Pulver lagen die maximalen Serumkonzentrationen bei durchschnittlich 0,60 µg/ml im Vergleich zu 0,28 µg/ml nach 300 mg Tobramycin-Inhalationslösung [8].

Sprühetrocknetes Mannitol

Der natürlich vorkommende Zuckeralkohol Mannitol wurde von vornherein als Pulverinhalat entwickelt. Bei seiner Herstellung wird das kristalline Mannitol-Pulver mit einem Sprühtrocknungsverfahren in kugelförmige Partikel mit einem mittleren Durchmesser von etwa 3 µm gebracht (Abb. 3). Das Arzneimittel enthält keine weiteren Bestandteile, sondern ausschließlich Mannitol. Bei Gesunden wurden zwischen 13 und 31% der Mannitol-Dosis in der Lunge deponiert [12].

Bei den ersten Anwendungen in Australien verwendete man Mannitol zur bronchialen Provokationstestung bei Verdacht auf Asthma bronchiale [13]. Wie dieselbe Forschergruppe feststellte, fördert Mannitol Trockenpulver bei Gesunden und bei Asthmatikern die mukoziliäre Clearance [14]. Die erste Pilotstudie bei Mukoviszidose wurde 1999 publiziert [15]. Die mit einer Gammakamera gemessene Clearance stieg nach Inhalation von 300 mg Mannitol signifikant stärker an als nach der Kontrollmedikation, und sie lag in einem ähnlichen Bereich wie nach Vernebelung von 6%iger Kochsalzlösung.

Da Mannitol nicht nur bei Asthma, sondern auch bei CF zur Bronchokonstriktion führen kann, ist vor Behandlungsbeginn ein „Initialdosis-Test“ zwingend erforderlich. Dabei werden aufsteigen-



Abb. 4 Pulverinhalatoren für Colistin (Colobreathe®), Tobramycin (TOBI® Podhaler®) und Mannitol (Bronchitol®)
a Colobreathe® Turbospin Inhaler. Mit freundlicher Genehmigung von Forest Laboratories, Berlin.
b TOBI® Podhaler®. Mit freundlicher Genehmigung von Novartis Pharma GmbH, Nürnberg
c Bronchitol® Inhaler. Mit freundlicher Genehmigung von Pharmaxis Pharmaceuticals Ltd, UK.

de Dosen von 40 mg, 80 mg, 120 mg und 160 mg Mannitol unter Überwachung von Spirometrie und Sauerstoffsättigung appliziert [16].

Das Präparat Bronchitol® wurde im April 2012 in Deutschland für Erwachsene ab 18 Jahren zugelassen [16]. Studien bei Kindern und Jugendlichen sind auf dem Weg. Bronchitol® soll zusätzlich zum besten Therapiestandard angewendet werden.

Neue Pulverinhalatoren

Zusätzlich zu den neuen Technologien für die Herstellung der Arzneistoffe wurden auch neue Inhalationsgeräte entwickelt, mit denen größere Einzeldosen von Pulver inhaliert werden können als mit konventionellen Pulverinhalatoren (Abb. 4). Der T-326 Pulverinhalator wird als kapselbasierter Podhaler® zum Inhalieren von Tobramycin-Pulver (TOBI Podhaler®) verwendet. Jede Medikamentenkapsel enthält 28 mg Tobramycin. Pro Anwendung werden nacheinander vier Kapseln inhaliert,

die jeweils in einem separaten Blisterkompartiment abgefüllt sind.

Die meisten Patienten können die Kapsel mit einer einzigen Inhalation entleeren. Wie andere Pulverinhalatoren funktioniert der T-326 rein mechanisch und benötigt keine externen Energiequellen. Er ist klein und leicht und passt in die Jackentasche. Die Reinigung ist einfach, denn nach der Inhalation muss lediglich das Mundstück mit einem trockenen Tuch abgewischt werden. Da jede Dosis in einer separaten Kapsel verpackt ist, ist das Medikament gut vor Feuchtigkeit geschützt.

Das Antibiotikum Ciprofloxacin wird derzeit ebenfalls für die Trockenpulverinhalation entwickelt. Auch hier wird der T-326 Inhalator und die PulmoSphere Technologie verwendet [17]. Zur Inhalation von Colistimethat-Natrium (Colobreathe®), der Prodrug von Colistin, dient der Turbospin® Pulverinhalator. Er ist ein Vorläufer des T-326 Inhalators [18]. Die Einzeldosis pro Kapsel beträgt 1.662.500 IU Colistimethat-Natrium entsprechend 125 mg. Wegen dieser hohen Wirkstoffmenge reicht pro Anwendung eine Kapsel aus. Zu diesem Device wurden bisher kaum wissenschaftliche Daten veröffentlicht [18]. Hinsichtlich des inneren Widerstandes des Gerätes beträgt die Flussrate bei einem Druckabfall von 4 kPa beim Turbospin 73 l/min [Forest Laboratories Europe, persönliche Kommunikation].

In den meisten klinischen Studien mit Mannitol wurde als Inhalator der Osmohaler (RS01, Plastiapa, Italien) oder ein Prototyp verwendet. Das Präparat Bronchitol® wird über diesen Inhalator appliziert. Er gehört zur selben Serie wie der Aerolizer® [19] und sieht auch sehr ähnlich aus, die beiden Inhalatoren sind jedoch nicht identisch. Pro Anwendung werden nacheinander zehn Hartkapseln à 40 mg Mannitol inhaliert. Studien bei gesunden Versuchspersonen zeigten, dass etwa 40% der Dosis pulmonal deponiert wurden, wenn die Partikel einen Durchmesser von 2 oder 3 µm hatten [20].

Angaben zur pulmonalen Deposition und zu maximalen Serum- und Sputumkonzentrationen bei Inhalation dieser Präparate sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Wirksamkeit der Pulverinhalation bei Mukoviszidose

Zu jeder der drei Substanzen Mannitol, Tobramycin und Colistin wurden klinische Prüfungen der Phase 3 mit mehreren Hundert Teilnehmern publiziert, deren Hauptergebnisse hier zusammenfassend vorgestellt werden.

Verbesserung der Lungenfunktion

Die Veränderung der Einsekundenkapazität FEV1 wird von den Zulassungsbehörden als Studienendpunkt bei Mukoviszidose akzeptiert [21] und diente bei den klinischen Phase-3-Prüfungen der Trockenpulver-Präparate als Parameter für die Wirksamkeit des Arzneimittels. Bei Personen mit Mukoviszidose fällt die FEV1 im Krankheitsverlauf allmählich ab. Pro Jahr sind es durch-

	Colistimethat-Natrium (Colobreathe®)	Tobramycin Pulver (TOBI Podhaler®)	Mannitol (Bronchitol®)
pulmonale Deposition	11,6 %	34 %	24,7 %
maximale Sputumkonzentration	18,5 µg/ml	1048 µg/g	keine Angabe
maximale Serumkonzentration	0,0524 µg/ml (Erw.)	1,02 µg/ml	> 10 µg/ml
innerer Widerstand des Inhalators	gering	gering	hoch

Tab. 2 Sputum- und Serumkonzentrationen der Pulverpräparate.

Quellen: Colobreathe®: [29], Davies 2004, [24]; Tobi Podhaler®: [8], [9]; Bronchitol®: [30], [16], [12], [20]

Tab. 3 Verträglichkeit der Pulverinhalation und FEV1-Verbesserung in den großen Phase-3-Studien.

	Colistimethat-Natrium		Tobramycin Pulver				Mannitol			
Studien-Acronym	FREEDOM		EAGER		EVOLVE		EDIT		CF 301 und CF 302	
Erstautor	Schuster 2012		Konstan 2011		Konstan 2010		Galeva 2013		Bilton 2013	
verblindet?	nein		nein		erste 4 Wochen ja		ja		ja	
Dauer	24 Wochen		24 Wochen		20 Wochen		28 Tage		26 Wochen	
Gruppe	CDPI*	TIS*	TIP*	TIS	TIP	Placebo	TIP	Placebo	Mannitol	Kontrolle
Formulierung	Pulver	Lösung	Pulver	Lösung	Pulver	Pulver	Pulver	Pulver	Mannitol	Pulver
Einzelosis	1,6625 MU	300 mg	112 mg	300 mg	112 mg		112 mg		400 mg	50 mg
Zahl der Patienten (n)	186	193	308	209	46	49	30	32	361	239
Wirksamkeit										
Delta FEV1 zwischen den Studiengruppen (relativ, % des Solls)	-0,98		1,1		13,3		5,9		3,6	
Verträglichkeit										
unerwünschtes Ereignis (UE, % Patienten)	94	89	90	84	50	76	27	34	88	90
unerwünschte Arzneimittelwirkung (%)	82	47	Husten: 25	Husten: 4			17	6		
vorzeitiger Abbruch wg. UE (%)	12	3	13	8	0	2	3	3	11	6
schwerwiegendes UE (%)	4	6	27	29	7	14	0	6	21	27

* CDPI: Colistin Trockenpulver, TIP: Tobramycin Pulver, TIS: Tobramycin Lösung

schnittlich 1 bis 2% des Sollwerts, mit stärkeren Verlusten bei Patienten mit guter Lungenfunktion [22]. Daher sind nach medikamentöser Therapie selbst kleine Verbesserungen der FEV1 um wenige Prozent des Solls oder um absolut 70 ml als Behandlungserfolg zu werten.

In den großen Mannitol-Studien wurden zweimal täglich 400 mg über 26 Wochen im Vergleich zur Kontrollmedikation (je 50 mg Mannitol) geprüft (► Tab. 3). In der gepoolten Auswertung zweier Phase-3-Studien erzielten die Autoren für Mannitol 400 mg eine Überlegenheit von 3,6% ($p < 0,001$), bezogen auf die relative Veränderung der FEV1 [23]. Ausgedrückt in ml FEV1 betrug die Differenz zwischen den Gruppen 73,4 ml zugunsten des Verums ($p < 0,001$).

In der Phase-3-Studie zu Colistimethat-Natrium Pulver erfolgte ein Vergleich zur Tobramycin-Lösung, die über einen Kompressionsvernebler inhaliert wurde [24]. Die Dosen betragen 1.662.500 IU Colistimethat-Natrium bzw. 300 mg Tobramycin zweimal täglich. Die klinische Prüfung verlief über 24 Wochen und war nicht verblindet. Alle Teilnehmer hatten vor Studienbeginn über mindestens zwei On-Off-Zyklen mit Tobramycin inhaliert. Colistin wurde täglich inhaliert, während bei Tobramycin-Lösung das übliche 28 Tage On-Off-Behandlungsschema angewendet wurde. Am Ende der 24-wöchigen Studie standen die Tobramycin-Patienten demnach am Ende einer Off-Phase. Ziel der klinischen Prüfung war, die Nicht-Unterlegenheit von Colistimethat-Natrium Pulver gegenüber der Tobramycinlösung zu zeigen, definiert als maximal 3% Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Tatsächlich war der Verlauf der FEV1 unter Colistimethat-Natrium und unter Tobramycin-Lösung vergleichbar (Differenz Colistin-Tobramycin - 0,97% des FEV1-Solls). Dies galt sinngemäß auch für die forcierte Vitalkapazität FVC. In diesem Setting war Colistimethat-Natrium der Tobramycinlösung also nicht unterlegen.

Zum Tobramycin-Pulver, das zweimal täglich in einer Dosis von 112 mg inhaliert wird, wurden unterschiedliche Vergleiche angestellt. Da Tobramycin als Inhalationslösung bereits seit Jahren auf dem Markt und seine Wirksamkeit bewiesen war, waren aus

ethischen Gründen keine Langzeitstudien mit dem Pulver im Vergleich zu Placebo möglich. Dennoch wurde in zwei Studien kurzzeitig eine Placebo-Gruppe mitgeführt, und zwar über den ersten 28-tägigen Behandlungszyklus.

In der aktuellen EDIT-Studie stieg nach 4 Wochen Tobramycin-Pulver die FEV1 in Prozent des Solls relativ um 5,9% stärker gegenüber dem Ausgangswert an als unter Placebo. Die mittleren Veränderungen nach Tobramycin bzw. nach Placebo betragen +8,2 bzw. +2,3%.

Im ersten Behandlungszyklus der EVOLVE-Studie wurde ebenfalls die Wirksamkeit von Tobramycin-Pulver mit der von Placebo verglichen [11]. Nach 28 Tagen Tobramycin-Pulver war die FEV1 in Prozent des Solls um 13,3% stärker angestiegen als unter Placebo ($p = 0,0016$), wobei die Placebogruppe keine Änderung gegenüber dem Ausgangswert zeigte. Danach wechselten alle Studienteilnehmer in die offene Phase der Studie. Sie inhalierten in den folgenden 12 Wochen zweimal vier Wochen mit Tobramycin-Pulver, mit einer dazwischen liegenden vierwöchigen Pause (On-Off-On). Auch nach Übergang von Placebo auf Tobramycin verbesserte sich die FEV1 signifikant.

In der EAGER-Studie wurde die Inhalation von Pulver über 24 Wochen mit 300 mg Tobramycin-Lösung verglichen, um die Sicherheit der neuen Pulverformulierung zu evaluieren [25]. Beide Gruppen inhalierten also dasselbe Antibiotikum in denselben 28 Tage On-Off-Zyklen, nur Formulierung und Inhalationsgeräte (Podhaler® versus Kompressionsvernebler) waren unterschiedlich. Mehr als 80% der Teilnehmer hatten schon vor der Studie mit Tobramycin-Lösung inhaliert. Nach drei On-Off-Zyklen waren in Woche 24 keine signifikanten Unterschiede der FEV1 zwischen den Gruppen festzustellen; mit dem Podhaler® waren die relativen FEV1-Anstiege 1,1% höher als nach Tobramycin-Lösung. Diese Studien zeigen, dass alle drei Arzneimittel in Pulverform die Lungenfunktion verbessern. Mannitol Pulver verbessert die FEV1 stärker als Placebo. Ein 28-Tage-Zyklus mit Tobramycin-Pulver führt ebenfalls zu einem stärkeren Anstieg der FEV1 als Placebo. Tobramycin-Pulver über drei Behandlungszyklen führt zu einem vergleichbaren Verlauf der FEV1 wie unter Tobramy-

Tab. 4 Unerwünschte Ereignisse in den großen Phase-3-Studien zur Pulverinhalation.

	Colistimethat-Natrium		Tobramycin Pulver		Tobramycin Pulver		Tobramycin Pulver		Mannitol	
Acronym	FREEDOM		EAGER		EVOLVE		EDIT			
Gruppe	CDPI*	TIS*	TIP*	TIS	TIP	Placebo	TIP	Placebo	Mannitol	Kontrolle
Formulierung	Pulver	Lösung	Pulver	Lösung	Pulver	Pulver	Pulver	Pulver	Pulver	Pulver
n Pat	186	193	308	209	46	49	30	32	361	239
Unerwünschte Ereignisse (% der Patienten)					Zyklus 1					
Husten	16	10	48	31	13	27	10	0	21	17
Verschlechterung/ Exazerbation			34	30	11	12	3	0	37	40
produktiver Husten	5	6	18	20	2	8				
Fieber			16	12	7	4				
Dyspnoe	7	8	16	12						
Dysphonie			14	4	4	0	3	3		
Reizung/Schmerzen im Rachen	8	5	14	11	11	0			12	8
Hämoptysis			13	12			3	0	13	13
Kopfschmerzen			11	12	0	6			18	21
Bakterien im Sputum									11	11
schlechter Geschmack	11	5			7	2	3	0		
Schwerhörigkeit							10	6		
Übelkeit			8	10						
Infektion der unteren Atemwege	6	7					0	3	6	10

* CDPI: Colistin Trockenpulver, TIP: Tobramycin Pulver, TIS: Tobramycin Lösung

cin-Inhalationslösung. Auch täglich über 24 Wochen inhaliertes Colistimethat-Natrium Pulver ist ähnlich wirksam, bezogen auf die FEV1 wie drei Zyklen Tobramycin-Lösung.

Andere Wirkungen

Die osmotische Wirkung von Mannitol bewirkt eine Hydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms und dadurch eine Steigerung der mukoziliären Clearance [14]. Bei CF-Patienten veränderten sich nach Inhalation von Mannitol die Eigenschaften des Sputums. So nimmt der prozentuale Gehalt an Feststoffen ab und damit umgekehrt der Wassergehalt zu, und die Oberflächenspannung des Sputums verringert sich [26]. Diese Effekte traten bereits in der ersten Stunde nach Pulverapplikation auf und wurden bis 12 Stunden nach Inhalation dokumentiert. Mannitol kann auf diese Weise zu einer effektiveren Sekretclearance beitragen. Die beiden Antibiotika in Pulverform, Colistimethat-Natrium und Tobramycin, supprimieren das Wachstum von *P. aeruginosa* im Sputum. Nach 28 Tagen Tobramycin nahm die Bakteriendichte mukoider Pseudomonaden um durchschnittlich 2,61 log₁₀ kolonieformende Einheiten (colony forming units, CFU) pro Milliliter Sputum ab, nach Placebo waren es nur 0,43 log₁₀ CFU/ml [11]. Auch nicht-mukoide Phänotypen nahmen signifikant stärker ab als unter Placebo. In der placebokontrollierten EDIT-Studie fiel die Bakteriendichte um 1,2 log₁₀ CFU/ml [27]. Die Publikation der Phase-3-Studie zu Colistin enthält keine Angaben zur Bakteriendichte [24]. Die Sputumkonzentrationen des Antibiotikums lagen jedoch etwa 20mal höher als die mittleren Hemmkonzentrationen MIC₅₀ der Pseudomonaden.

Verträglichkeit und Sicherheit

Zur Verträglichkeit der Substanzen stellt **Tab. 3** die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse aus den großen Phase-3-Studien dar. In Abhängigkeit von der Dauer der Studie wurden bei bis zu 94%

der Patienten unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Unter Mannitol und Colistin kam es bei 12% bzw. 11% der Studienteilnehmer zum vorzeitigen Abbruch der Studie, im Vergleich zu 3% bzw. 6% in den jeweiligen Vergleichsgruppen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) wurden in der Mannitol-Studie über 26 Wochen bei 27% der Kontrollpatienten dokumentiert, wobei es sich bei 17% um Verschlechterungen des Zustands bzw. Exazerbationen handelte. Dagegen traten SUEs in den Antibiotika-Studien seltener auf.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die in denselben Studien auftraten, sind in **Tab. 4** zusammengefasst. Es dominierten Husten (je nach Studie 10 bis 48%) und respiratorische Exazerbationen. Schmerzen im Rachen, Heiserkeit, Hämoptysen und Kopfschmerzen traten bei gut 10% der Studienteilnehmer auf.

Nebenwirkungen

Die Fachinformationen der drei Arzneimittel listen eine Vielzahl unterschiedlicher Nebenwirkungen auf. Die sehr häufigen Nebenwirkungen, die bei ≥ 10% der Anwender beobachtet wurden, sind ebenso wie die häufigen (bei 1–9,9%) in **Tab. 5** zusammengestellt.

Die Mukoviszidose selbst führt zu Symptomen und Problemen, die in Arzneimittelstudien als unerwünschtes Ereignis dokumentiert werden müssen. Ein Beispiel ist Husten mit oder ohne Auswurf. Er wird in der Fachinformation als Nebenwirkung aufgeführt, wenn das Ereignis in Studien unter Verum deutlich häufiger auftrat als in der Placebo-Gruppe. Husten wird als sehr häufige Nebenwirkung bei allen drei Arzneimitteln genannt. Dies ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Applikation als Pulver zurückzuführen. Unter den Antibiotika-Pulvern traten bei mehr als 10% der Anwender zusätzlich Dyspnoe, Heiserkeit und Rachenbeschwerden auf. Bei Colistin wurden außerdem Geschmacksstörungen registriert, bei Tobramycin Hämoptysen und Fieber.

Colistimethat-Natrium (Colobreathe®)	Tobramycin Pulver (TOBI Podhaler®)	Mannitol (Bronchitol®)
sehr häufig (≥ 1:10)		
Husten	Husten mit und ohne Auswurf	Husten
Dyspnoe	Dyspnoe	
Dysphonie	Dysphonie	
Rachenreizung	Oropharyngealschmerzen	
Geschmacksstörung	Fieber	
	Hämoptyse	
häufig (≥ 1:100 bis < 1:10)		
		Hämoptyse
Asthma		Asthma
Bronchospasmus	Bronchospasmus	
Keuchen	Pfeifendes Atmen	Giemen
produktiver Husten		Husten mit Auswurf
Lungenknistern	Rasselgeräusche	
Erbrechen	Erbrechen	Erbrechen (auch nach dem Husten)
Übelkeit	Übelkeit	
Tinnitus	Tinnitus	
	Beschwerden im Brustkorb und muskuloskeletale Brustschmerzen	Thoraxbeschwerden
	Rachenreizung	Rachenreizung, Rachen- und Kehlkopfschmerzen
Gleichgewichtsstörung	Gehörverlust	Zustand verschlimmert
Infektion der unteren Atemwege	Geschmacksstörung	Bakterien im Sputum identifiziert
Arthralgie	Epistaxis	
Pyrexie	Nasenverstopfung	
Asthenie	Diarrhoe	
Müdigkeit	Ausschlag	
Verminderung des forcierten expiratorischen Volumens		
Kopfschmerz		

Tab. 5 In den Fachinformationen deklarierte Nebenwirkungen der drei Arzneimittel.

Unter den häufigen (1:10 bis 1:100) pulmonalen Nebenwirkungen sind Bronchospasmus, Asthma, erschwerte Atmung, Thoraxbeschwerden, Hämoptysen und produktiver Husten verzeichnet. Auch Erbrechen und Übelkeit zählen zu den häufigen Nebenwirkungen. Für die Antibiotika Tobramycin und Colistin sind Übelkeit und Tinnitus dokumentiert, für Colistin Gleichgewichtsstörungen und für Tobramycin-Pulver Gehörverlust und Geschmacksstörungen. Weitere Nebenwirkungen und ihre Verteilung auf die Arzneimittel können der **Tab. 5** entnommen werden.

Anwendung der Pulverinhalatoren

Das optimale Inhalationsmanöver ist eine möglichst lange, tiefe und gleichmäßige Einatmung. Bei diesen Pulverinhalatoren ist es falsch, kräftig, schnell und kurz einzuatmen. Ein solches Atemmanöver provoziert außerdem einen Hustenreiz.

Nach der tiefen Einatmung soll der Patient 5–10 Sekunden den Atem anhalten (bzw. so lange, wie es ohne Anstrengung möglich ist). Erst danach erfolgt eine normale, ruhige Ausatmung. Auf diese Weise wird die pulmonale Deposition des Arzneimittels verbessert. Wichtig ist, den Inhalator beim Ausatmen seitlich vom Kopf zu halten, damit keine Feuchtigkeit aus der Ausatemluft in das Gerät gelangt. Bei Mannitol und Tobramycin muss dasselbe Manöver 10mal bzw. 4mal wiederholt werden.

In jedem Fall ist es wichtig dafür zu sorgen, dass Inhalator und Medikamentenpulver trocken bleiben. Die Geräte dürfen nicht mit Wasser gereinigt werden. Sollte Wasser ins Gerät eingedrungen

sein, kommt bei Tobramycin das Podhaler® Ersatzgerät zum Einsatz, das in jeder Monatspackung enthalten ist.

Die unterschiedlichen inhalativen Medikamente richtig anzuwenden, ist für Patient und Behandler eine Herausforderung. Bei chronischen Atemwegserkrankungen inhalieren die Patienten häufig mehrere verschiedene Medikamente. Für jedes Device und für jede Substanz müssen sie die speziellen Atemmanöver erlernen und sicher anwenden können.

Anders als bei oralen Medikamenten reicht es nicht, wenn der Arzt das Arzneimittel einfach nur verordnet. Der Patient muss auch geschult werden. Wichtige Unterlagen hierfür sind die Gebrauchsinformationen der einzelnen Präparate. In vielen Ambulanzen werden zusätzlich Schulungsmaterialien der pharmazeutischen Hersteller verwendet. Die Deutsche Atemwegsliga hat eine Serie von Videos im Internet bereitgestellt, in denen für jedes Device die richtige Inhalation gezeigt wird [28]. Auch die neuen Pulverpräparate für Mukoviszidose wurden inzwischen in diese Serie aufgenommen.

Grundsätzlich sollte die erste Dosis unter Aufsicht verabreicht werden, ggf. nach Inhalation eines Bronchodilatators; bei Mannitol ist eine vorherige Initialdosis-Testung nötig.

Eine zentrale Rolle beim Training der Patienten kommt den Physiotherapeuten zu. Meist sind sie es, die mit dem Patienten das richtige Inhalieren trainieren. Dies ist nicht nur dann erforderlich, wenn ein neues Medikament verordnet wird, sondern es ist auch sinnvoll, in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, wie gut der Patient die unterschiedlichen Inhalationsmanöver beherrscht.

Fazit

Zur Pulverinhalation bei Mukoviszidose wurden mit neuen Technologien lungengängige Partikel entwickelt, mit denen auch größere Arzneimittelmengen pulmonal deponiert werden können. Im Unterschied zu konventionellen Pulverinhalatoren liegen die Massen der Einzeldosen bei den neuen Arzneimitteln 10- bis 100fach höher als bei Bronchodilatoren oder inhalativen Steroiden.

Die Pulverinhalation von Antibiotika und von Mannitol hat sich in Studien als wirksam und verträglich erwiesen. Im Vergleich zur Feuchtinhalation über Kompressions- oder Membranvernebler ergeben sich für den Patienten vor allem praktische Vorteile. Die häufigste Nebenwirkung bei mehr als 10% der Patienten ist Husten. Bei Mannitol ist vor Therapiebeginn eine vorherige Initialdosis-Testung nötig.

Wie bei allen inhalativen Anwendungen von Medikamenten ist das sorgfältige Training der Patienten unerlässlich. Hier liegt eine wichtige Aufgabe für die Physiotherapeuten, die bei Mukoviszidosepatienten die inhalative Therapie ohnehin regelmäßig überwachen sollten.

Interessenkonflikt

Für das Verfassen dieses Manuskripts erhielt die Autorin ein Honorar von der Novartis Pharma GmbH.

Literatur

- Griese M, Glöckner-Pagel J. Aerosoltherapie und Applikation. In: Griese M, Nicolai T (Hrsg). *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie – Therapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013: 53–61
- Tiddens HA, Geller DE, Challoner P et al. Effect of dry powder inhaler resistance on the inspiratory flow rates and volumes of cystic fibrosis patients of six years and older. *J Aerosol Med* 2006; 19: 456–465
- Voshaar T, App EM, Berdel D et al. Empfehlungen für die Auswahl von Inhalationssystemen zur Medikamentenverabreichung [Recommendations for the choice of inhalatory systems for drug prescription]. *Pneumologie* 2001; 55: 579–586
- Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD001021
- Govoni M, Poli G, Acerbi D et al. Pharmacokinetic and tolerability profiles of tobramycin nebuliser solution 300 mg/4 ml administered by PARI eFlow((R)) rapid and PARI LC Plus((R)) nebulisers in cystic fibrosis patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26: 249–255
- Geller DE, Weers J, Heurding S. Development of an Inhaled Dry-Powder Formulation of Tobramycin Using PulmoSphere Technology. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011; 24: 175–182
- Weers J, Clark A, Challoner P. High dose inhaled powder delivery: challenges and techniques. In: Dalby RN, Byron PR, Peart J et al. (Hrsg) *Respiratory Drug Delivery IX*. Palm Desert, CA, USA: Davis Healthcare International Publishing; 2004: 281–288
- Newhouse MT, Hirst PH, Duddu SP et al. Inhalation of a dry powder tobramycin PulmoSphere formulation in healthy volunteers. *Chest* 2003; 124: 360–366
- Novartis Europharm Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR TOBI Podhaler Product Information). 20. 07. 2011
- Geller DE, Konstan MW, Smith J et al. Novel tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis subjects: Pharmacokinetics and safety. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 307–313
- Konstan MW, Geller DE, Mimic P et al. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: The EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol* 2010; 46: 230–239
- Glover W, Chan HK, Eberl S et al. Lung deposition of mannitol powder aerosol in healthy subjects. *J Aerosol Med* 2006; 19: 522–532
- Anderson SD, Brannan J, Spring J et al. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 758–765
- Daviskas E, Anderson SD, Brannan JD et al. Inhalation of dry-powder mannitol increases mucociliary clearance. *Eur Respir J* 1997; 10: 2449–2454
- Robinson M, Daviskas E, Eberl S et al. The effect of inhaled mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis patients: a pilot study. *Eur Respir J* 1999; 14: 678–685
- Pharmaxis Pharmaceuticals Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Bronchitol Product Information). 13. 04. 2012
- Stass H, Nagelschmitz J, Willmann S et al. Inhalation of a dry powder ciprofloxacin formulation in healthy subjects: a phase I study. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 419–427
- Claus SC. Novel Dry Powder Inhalation System Based on Dispersion of Lyophilisates. Fakultät für Chemie und Pharmazie, Ludwig-Maximilians-Universität München; 2012
- Magni P. Single-dose inhalers for capsules: A consolidated tradition with ample growth prospects. *ONdrugDelivery* 2012: 26–27
- Glover W, Chan HK, Eberl S et al. Effect of particle size of dry powder mannitol on the lung deposition in healthy volunteers. *Int J Pharm* 2008; 349: 314–322
- Montgomery AB, Abuan T, Yeager MA. Regulatory Aspects of Phase 3 Endpoints for New Inhaled Antibiotics for Cystic Fibrosis Patients with Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2012; 25: 198–203
- Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007; 151: 134–139
- Bilton D, Bellon G, Charlton B et al. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 367–376
- Schuster A, Haliburn C, Doring G et al. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study. *Thorax* 2013; 68: 344–350
- Konstan MW, Flume PA, Kappler M et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 54–61
- Daviskas E, Rubin BK. Effect of inhaled dry powder mannitol on mucus and its clearance. *Expert Rev Respir Med* 2013; 7: 65–75
- Galeva I, Konstan W, Higgins M et al. Tobramycin inhalation powder manufactured by improved process in cystic fibrosis: the randomized EDIT trial. *Curr Med Res Opin* 13 A.D; 29: 947–956
- Knipel V, Criele CP, Windisch W. Korrekte Inhalationstherapie: Einweisung mittels Internet-verfügbarer Filmsequenzen. Eine Initiative der Deutschen Atemwegsliga e.V. [Correct inhalation therapy: instructions provided by Internet-based video screens. An initiative of the German Airway League]. *Pneumologie* 2013; 67: 157–161
- Goldman M, Riethmueller J, Turay P. A 7-day open-label PK study to investigate the systemic absorption of a dry powder formulation of inhaled colistimethate sodium (CDPI) [Colobreathe® 1,662,500 IU] in adult, adolescent and paediatric cystic fibrosis subjects with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection [WS 5.5]. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2013; 11 (Suppl. 01): 12
- Pharmaxis Ltd.Australia. Australian Public Assessment Report for Mannitol. 1-3-2011. Australian Government, Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration